

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktoren:

Prof. Dr. med. H. J. Dengler, Prof. Dr. med. H. G. Lasch

**Über den Gehalt
an fibrinstabilisierendem Faktor (FSF)
im Plasma bei verschiedenen erworbenen
Gerinnungsstörungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Roland Mnch
aus Gießen

Gießen 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545914_0017

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktoren:

Prof. Dr. med. H. J. Dengler, Prof. Dr. med. H. G. Lasch

**Über den Gehalt
an fibrinstabilisierendem Faktor (FSF)
im Plasma bei verschiedenen erworbenen
Gerinnungsstörungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Roland Münch
aus Gießen

Gießen 1971



Dekan: Professor Dr. med. H. G. Lasch
Referent: Professor Dr. med. H. G. Lasch
Korreferent: Professor Dr. med. L. Róka

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I. E I N L E I T U N G

A) Geschichte	1
Aktivierungsmechanismus des FSF	
B) Biologische Bedeutung des FSF	4
C) Verminderung eines plasmatischen	5
Gerinnungsfaktors durch:	
1.) Bildungsstörung	5
a) Vitamin-K-abhängige Faktoren	5
b) Vitamin-K-unabhängige Faktoren	5
2.) Hemmung der Gerinnungsfaktoren	6
3.) Umsatzstörungen	9
4.) Gesteigerter Abbau	10
D) Fragestellung	12

II. M E T H O D I K

A) 1.) Herstellung von FSF-freiem Human-	13
fibrinogen durch Chromatographie	
von COHN-Fraktion I auf DEAE-Zellulose	
2.) Prüfung des Fibrinogens auf	13
FSF-Freiheit	
3.) Quantitative FSF-Bestimmung	14
4.) Fibrinogenbestimmung	16
5.) Bestimmung der Faktoren II und V	16
6.) Thrombozytenzählung	16
7.) Thrombelastographie	17
8.) Blutungszeit	18
9.) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit	18
10.) Fibrinolyse-Untersuchungen (übrige)	18
a) Proaktivatorbestimmung	18
b) Euglobulin-Lysis-Zeit	18
c) Fibrinplatten-Methode	18
B) Statistik	19

III. ERGEBNISSE

A) Normalwerte	20
B) Lebercirrhose	22
C) Plasmocytom	24
D) Morbus Waldenström	26
E) Krankheitsbilder mit Verbrauchskoagulopathie	27
F) Streptokinase-induzierte Fibrinolyse	29

IV. DISKUSSION

A) 1.) Spezifität des FSF-Tests	31
2.) Ursachen des FSF-Mangels bei Lebercirrhose	31
a) Bildungsstörung	32
b) Hemmung der Gerinnungsfaktoren	33
c) Umsatzstörungen	34
3.) Ursachen der Polymerisations- störungen bei Plasmozytom und M. Waldenström	36
4.) Ursachen der FSF-Verminderungen bei Verbrauchskoagulopathie und iatrogen-induzierter Fibrinolyse	37
B) Schlußbetrachtung	41

V. ZUSAMMENFASSUNG 42VI. ANHANG (Ergebnistabellen) 44VII. LITERATURVERZEICHNIS 53

I. E I N L E I T U N G:

A) Geschichte; Aktivierungsmechanismus des FSF

Im vorigen Jahrhundert postulierte ALEXANDER SCHMIDT (118,119,120,121) für die Umwandlung des gelösten Fibrinogens in das Fibringerinnsel das Vorkommen einer löslichen Zwischenstufe. HEKMA (51) und später BARKAN und Mitarbeiter (12) gelang es in experimentellen Ansätzen zur Abklärung der Frage der kolloid-chemischen Natur der Fibrinogen-Fibrin-Umwandlung, die Existenz eines solchen Fibrinintermediates zu belegen. Im Jahre 1939 konnte APITZ (5,6) bei der Fibrinbildung eine Zwischenstufe zwischen Fibrinogen und Fibrin nachweisen, die er Profibrin nannte. ROBBINS (115) beschrieb 1944 eine gerinnselfestigende Substanz im Serum und LAKI und LORAND (66) fanden 1948 erstmalig einen Faktor, zunächst noch im Serum, der Fibringerinnsel zu harnstoffunlöslichem Fibrin zu stabilisieren vermochte. Nach diesen beiden Autoren wurde diese als Eiweißkörper identifizierte Substanz deshalb Laki-Lorand-Faktor, von ihnen selbst Fibrin-Stabilisierender-Faktor (Abk. FSF) genannt und 1963 vom International Committee on Hemostasis and Thrombosis als Faktor XIII anerkannt.

Der Fibrin-Stabilisierende Faktor ist ein Eiweißkörper, der in annähernd gleichen Mengen im Plasma und in Thrombozyten vorkommt, im Serum jedoch kaum noch nachweisbar ist (20,49,63, 64,98). Er liegt im Plasma in Form einer inaktiven Vorstufe vor und wird durch Thrombin in Anwesenheit von Calcium-Ionen in die aktive

Form übergeführt (20,82,91,93). LOEWY (82,83, 84,85) hat 1961 nachweisen können, daß es sich bei dem Faktor XIII um ein Enzym handelt. Sein Molekulargewicht beträgt 350 000 . Das Molekül besteht aus drei Untereinheiten von jeweils einem Molekulargewicht von 110 000. In gereinigtem Zustand zerfällt der Molekülkomplex spontan in diese Untereinheiten. Dieser Spontanzerfall läßt sich durch Zugabe von Cysteinlösung entscheidend verlangsamen.

Über den Wirkungsmechanismus des Enzyms bestanden längere Zeit unterschiedliche Auffassungen. Arbeiten der Gruppen um LORAND, LOEWY und K. LAKI konnten den Enzymcharakter des Faktors aufklären, der heute als Transglutaminase definiert ist (22,67,68,86,90, 135). Die Aktivierung dieser Enzymgruppe wird durch Anwesenheit von SH-Gruppen potenziert. Durch diese Tatsache erfahren nachträglich die Befunde von LOEWY und EDSALL sowie von LORAND und JAKOBSON (81,89) eine plausible Erklärung, die schon sehr früh festgestellt haben, daß Cystein und andere Sulfhydrylgruppen-enhaltende Substanzen eine Potenzierung der Wirkung des Faktors XIII verursachen bzw. daß durch die Anwesenheit von SH-Gruppen erst eine regelrechte und vollständige Aktivierung der Transglutaminase erreicht wird. Daraus ergibt sich andererseits , daß Substanzen, die SH-Gruppen zu hemmen vermögen, zwar eine Inhibition der Aktivierung verursachen können, dadurch jedoch keine eigentliche Hemmung der Faktor XIII-Wirkung bewirkt werden kann.

Aufgrund dieser Untersuchungen läßt sich für die Wirkungsweise des FSF folgendes sagen: Der Faktor XIII ist ein Enzym, das im Plasma in einer inaktiven Vorstufe vorliegt. In Gegenwart von Calcium-Ionen und von SH-Gruppen wird es durch Thrombin in aktiven FSF übergeführt. Der aktivierte Faktor XIII vermag harnstofflösliches Fibrinmonomer in unlösliches Fibrinpolymer umzuwandeln. Durch seinen Einfluß bildet sich eine Gamma-Glutamyl-L-Aminolysin-Bindung aus (86). Glycinaethylester (GEE), ist als spezifische Hemmsubstanz der Faktor XIII-Wirkung aufzufassen, da es durch den FSF an das monomere Fibrin gebunden werden kann und danach eine regelrechte Fibrinpolymerisation nicht mehr erfolgen kann (35, 87, 92). Nach seiner Aktivierung durch Thrombin verliert der Faktor XIII sehr schnell an Aktivität (21, 93).

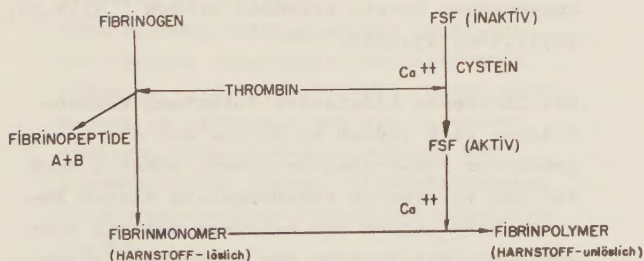


Abbildung Nr. 1: Die Umwandlung des Fibrinogens zu Fibrin
(modifiziert nach LORAND et al.;
Biochemistry 7, 1214 (1968))

B) Biologische Bedeutung des FSF

Einen ersten Einblick in pathophysiologische Vorgänge und Erscheinungen, die bei einem kongenitalen FSF-Mangel auftreten, gestattete die Beschreibung eines solchen Gerinnungsdefektes im Jahre 1960 durch DUCKERT, JUNG und SHMERLING (30,126). Sie fanden bei einem Jungen excessive Haemorrhagien trotz normaler Gerinnungswerte, die niemals spontan, jedoch schon nach geringsten Traumata auftraten. Außerdem kam es zu ausgeprägten Wundheilungsstörungen mit Keloid-Bildung (30,126). Die Gerinnungsstörung konnte von ihnen mit Hilfe des Nachweises der Harnstofflöslichkeit der Gerinnung des Patienten (31,128,129) als kongenitaler FSF-Mangel identifiziert werden. Durch die Beobachtung dieses Falles rückte der Faktor XIII stärker in das Interesse der klinischen Forschung und es konnten in der Zwischenzeit eine Reihe von Patienten mit einem gleichartigen angeborenen Defekt gefunden werden (3,15,57, 58,95,100,103,134).

Das Interesse klinischer Forschung konzentrierte sich jedoch nicht nur auf die angeborenen FSF-Mangel-Syndrome, sondern auch auf den erworbenen FSF-Mangel. In diesem Zusammenhang wurden von mehreren Autoren verschiedene Testsysteme zur Aufdeckung eines FSF-Mangels beschrieben. Man fand bei einer Vielzahl von klinischen Syndromen und Krankheitsbildern FSF-Erniedrigungen unterschiedlichen Ausmaßes (16,31,84).

Die dabei auftretenden Gerinnungsstörungen unterscheiden sich jedoch in ihrer Symptomatik deutlich von der des angeborenen Faktor XIII-Mangels; sie sind durchweg als kombinierte plasmatische und thrombozytäre Gerinnungsstörungen anzusprechen. Ein gemeinsamer pathogenetischer Mechanismus des erworbenen FSI-Mangels konnte nicht aufgezeigt werden (20,109,110,133,139).

- C) Für die Verminde rung eines plasmatischen Gerinnungsfaktors kommen grundsätzlich folgende Mechanismen in Betracht:

1.) Bildungsstörung:

Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren können grundsätzlich in zwei Gruppen unterteilt werden:

- a) Die Faktoren des sogenannten Prothrombin-Komplexes (betreffend die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X).
Ihre Bildung erfolgt in der Leber. Sie ist von der Anwesenheit des Vitamin K abhängig (13,69,70,71,124). Durch einen Mangel an Vitamin K und die struktur-analogen Vitamin K-Antagonisten der Dikumarolreihe können Bildungsstörungen dieser Gerinnungsfaktoren hervorgerufen werden.
- b) Die zweite Gruppe umfaßt diejenigen plasmatischen Gerinnungsfaktoren, deren Bildung nicht von Vitamin K abhängig ist.

Zu dieser Gruppe gehören das Fibrinogen sowie die Gerinnungsfaktoren V, VIII und XIII. Dabei ist zu bemerken, daß auch als Bildungsort des Fibrinogens die Leberzelle identifiziert werden konnte (14,39). Über die Bildung der übrigen Gerinnungsfaktoren ist bisher wenig bekannt. Aus klinischen Beobachtungen und experimentellen Feststellungen werden die Leber, die Milz und das gesamte RES diskutiert (45,46,102, 110,127,139).

Um einen näheren Einblick in die Bildung und die Bildungsstätten des FSF zu gewinnen, könnten aus diesem Grunde quantitative FSF-Untersuchungen einerseits bei Leberaffektionen, wie z.B. bei Cirrhose, andererseits bei Erkrankungen des RES und des haematopoetischen Systems, wie z.B. Plasmo-cytom, M.Waldenström und Leukämien dienen.

2.) Hemmung der Gerinnungsfaktoren:

Gerinnungsstörungen dieser Kategorie gehen einerseits mit Veränderungen des körpereigenen Eiweißstoffwechsels einher, andererseits scheinen sie aber auch durch verschiedene Medikamente (z.B. Polymyxin B, Isonikotinsäurehydrazid) verursacht werden zu können. Da auch hierbei die Erkrankungen des RES und der Leber klinisch im Vordergrund stehen, sollen zur allgemeinen Erläuterung die Veränderungen beim multiplen Myelom, bei Morbus Waldenström und bei der Lebercirrhose angeführt werden.

Erste Angaben über einen Fall von "medullärer Pseudoleukämie" mit haemorrhagischer Diathese stammen von RONEBERG (116). Nähere Erläuterungen über die Häufigkeit von Haemorrhagien bei Plasmozytomen finden sich bei ADAMS et al (2).

Bei Durchsicht der Literatur wiederholen sich im wesentlichen Symptomatik und Erläuterungsversuche. Ein immer wiederkehrendes Symptom ist dabei die fehlende Retraktion und die mangelnde Festigkeit der Gerinnsel. Als Erklärungsmöglichkeiten wurden diskutiert: Das Auftreten abnormer Plasmaproteine beim Myelom führt zu Polymerisationsstörungen bzw. sie bewirken als Antikoagulans eine direkte Hemmung der Fibrinpolymerisation (7,17,25,26,27,99,116). Andere Autoren sind der Ansicht, daß diese abnormen Proteine als Schutzkolloid wirken könnten bzw. daß sie in der Lage seien, die Gerinnungsfaktoren komplexartig an sich zu binden und somit zu inaktivieren (33,41,42,52,53,54,55,96, 113,136,140).

Eine dritte , im Hinblick auf die vorliegende Arbeit interessante Erklärungsmöglichkeit bietet DEUTSCH (26,27): Er ist der Meinung, daß ein Mangel an RATNOFFS " fibrinogen conversion accelerator " (114) Ursache der Haemorrhagien bei Plasmozytom sei. RATNOFF selbst will diese Substanz als identisch

mit dem Laki-Lorand-Faktor wissen.

Eng nosologisch verwandt mit dem Plasmozytom ist das von MALDENSTROM (137) beschriebene Krankheitsbild der Makroglobulinämie. Bei dieser Krankheit ist oftmals eine Blutungsneigung das erste auffallende Symptom. Zu seiner Erklärung wurden auch hierbei die verschiedensten Deutungsversuche unternommen, ohne daß daraus auf einen einheitlichen pathogenetischen Mechanismus geschlossen werden könnte. Man bezog sich bei der Erklärung der Blutungsneigung auf eine gesteigerte Gefäßfragilität ebenso wie auf Störungen der Gerinnungsfaktorenbildung (1,137,138). Erwogen wurden sowohl die gestörte Fibrinpolymerisation durch die Wirkung der Paraproteine (96,97) als auch Thrombopenie und Thrombopathie (19,60).

Ein weiteres Symptom, das primär nicht eine Blutungsneigung zur Folge hat, aber zu einer solchen führen kann, ist die hohe Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit aufgrund des niedrigen Albumin-Globulin-Quotienten, die eine Entmischung der korpuskulären Blutbestandteile (blood-sludge) nach sich ziehen kann. MALDEN (44) betont in diesem Zusammenhang ausdrücklich, daß dies besonders bei der Makroglobulinämie nicht selten trotz gleichzeitiger hämorrhagischer Diathese entstehenden " paradoxen " Thrombosen mit dem hierbei maximal ausgeprägten " sludging " zusammenhängen dürften.

Über die Hemmwirkung der Plasmaproteine bei der Lebercirrhose liegen nur sehr wenige Angaben vor. Sie beschränken sich im wesentlichen auf die schon aufgeführten Beobachtungen von HENSTELL und KLIGERMAN (52,53,54,55), daß pathologische Plasma-Globuline mit Gerinnungsfaktoren Komplexe bilden können und somit deren Aktivität vermindern. Eine weitere Möglichkeit einer direkten Verminderung des im Plasma vorhandenen FSF besteht offensichtlich in der Beeinflussung durch verschiedene Medikamente (10,101,105,110).

3.) Umsatzstörungen:

Unter physiologischen Bedingungen werden die Gerinnungsfaktoren ständig in der Gefäß-peripherie aktiviert (69,70), umgesetzt und im RES wieder inaktiviert (9,73). Durch diese Mechanismen wird das Gerinnungssystem ständig im Gleichgewicht gehalten (77,130). Eine Ansammlung gerinnungsfördernder Substanzen ist nicht möglich. Notwendiges Bindeglied in diesem Mechanismus ist eine normale Kreislauf-funktion.

Bei disseminierten intravasalen Gerinnungs-prozeßen liegt pathogenetisch ein vermehrter Umsatz der plasmatischen und thrombozytären Komponenten des Gerinnungssystems infolge intravasaler Aktivierung vor, der über den progressiven Aufbrauch des Haemostasepotentials zur Ausbildung eines Gerinnungsdefekts

führt, der nach LASCH (75) als Verbrauchs-koagulopathie definiert ist. Gerinnungs-analytische Untersuchungen zeigen einen Abfall der Fibrinogenkonzentration, der Faktoren V und VIII, eine Thrombozytopenie, eine Einschränkung der Thrombozytenfunktion sowie eine Verminderung des Thrombozytenfaktors 3 und einen Verlust von Antithrombin III (72,73). Durch tierexperimentelle Untersuchungen konnte von KÖRTING (65) ein gleichsinniges Verhalten auch für die Aktivität des FSF im Kaninchenplasma nachgewiesen werden.

Es ist aus diesem Grunde von Interesse, zu prüfen, ob die bei verschiedenen klinischen Krankheitsbildern fakultativ auftretende Verbrauchs-koagulopathie in der Genese des erworbenen FSF-Mangels eine Rolle spielt.

4) Gesteigerter Abbau:

Die physiologischen Vorgänge, die sich bei einer durch Streptokinase-induzierten-Fibrinolyse abspielen, sind vergleichbar den Vorgängen, die man unter pathologischen Bedingungen (z.B. exzessive Kinase-Freisetzung nach Prostata-OP) als sogenannte primäre Fibrinolyse bezeichnet (125):Die Streptokinase, ein aus Streptokokken gereinigter Fibrinolyseaktivator ist in der Lage, Plasminogen in Plasmin umzuwandeln und somit eine Fibrino-

lyse zu starten (50). Dabei ist zu betonen, daß nicht nur Fibrin, sondern auch Fibrinogen proteolytisch gespalten werden kann. Die Gerinnungsfaktoren V und VIII verlieren im Laufe der Fibrinolyse an Aktivität (4,24,29, 36,37,61,79).

Die Faktoren VII, IX und X werden durch Plasmin nicht beeinflußt.

Über die Beziehungen zwischen Plasmin und FSF liegen bislang nur wenige, zum Teil stark differierende Angaben vor: DUCKERT und SIGG fanden mit der Methode nach SIGG (128,129) ein völliges Verschwinden des FSF-Gehaltes im Verlauf einer therapeutischen Fibrinolyse. BAGGET und andere beschrieben FSF-Verminderungen infolge hyperfibrinolytischer Zustände (10).

SPIES (131) konnte nachweisen, daß in vitro der FSF-Gehalt des Plasmas unter Streptokinaseeinfluß absinkt; der Aktivitätsverlust verläuft zeitlich parallel der Fibrinogenverminderung, korreliert jedoch nicht mit dessen Ausmaß.

In der vorliegenden Arbeit soll aus diesem Grunde versucht werden, mit Hilfe des FSF-Tests von FENSKE und HEENE (35,49) die in vivo-Beeinflussung des FSF durch die Fibrinolyse näher abzuklären.

D) F R A G E S T E L L U N G

Nach diesen Ausführungen ergibt sich für
die vorliegende Arbeit folgende Frage-
stellung:

- 1.) Worin besteht die Ursache des FSF-Mangels
bei Lebercirrhose?
- 2.) Sind die bei Plasmocytom und M.Walden-
ström auftretenden Polymerisations-
störungen Folge eines FSF-Mangels?
- 3.) Lassen sich bei Verbrauchskoagulopathie
und iatrogen induzierter Fibrinolyse
FSF-Vermindierungen finden und wie
kommen sie zustande?:
 - a) durch Aktivierung des Gerinnungssystems?
 - b) durch Aktivierung des Fibrinolysesystems?

II. M E T H O D I K

- A) 1.) Herstellung von FSF-freiem Humanfibrinogen durch Chromatographie von COHN-Fraktion I auf DEAE-Zellulose.
(Methode nach MOSESSON und FINLAYSON(1966,1967))

Prinzip:

Aus Humanplasma wird mittels einer Äthanol-fällung das Fibrinogen isoliert und anschließend durch eine säulenchromatographische Reinigung an DEAE-Zellulose von noch vorhandenen FSF-Anteilen befreit. (Einzelheiten der Methodik finden sich bei 23,49,106,107). Mit Hilfe dieser Methode erreicht man eine Ausbeute an FSF-freiem Fibrinogen, die bei 12 bis 14 % liegt, bei einem Reinheitsgrad von 93 - 95% gerinnbarem Protein.

- 2.) Prüfung des Fibrinogens auf FSF-Freiheit:
LOEWY et al.(82) haben 1963 für die FSF-Freiheit von Fibrinogen folgende Kriterien gefordert: Ein Fibrinogen-Präparat ist dann als FSF-frei zu bezeichnen, wenn ein Fibringerinnsel, das durch Thrombin in Gegenwart von Calcium-Ionen und Cystein zur Gerinnung gebracht wurde, noch nach 18-stündiger Inkubation bei 37°C harnstofflöslich ist.

Zusammensetzung: des Fibrinogenansatzes:

0,4 ml NaCl-Lösung, Imidazol gepuffert, pH 7,4
0,2 ml Cystein-Lösung, 0,05 M
0,2 ml Fibrinogen-Lösung (5mg/ml)
0,2 ml Thrombin-CaCl₂-Lösung(10 N.I.H.-
Einheiten Thrombin/ml; CyCl₂-Lösung 0,025 M)

Gerinnselvolumen = 1,0 ml

Die durch diesen Ansatz entstandenen Gerinnsel werden 18 Stunden bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird das Gerinnsel mit 2 ml Monochlor-Essigsäure 1,9%ig ausgeschüttelt. Löst sich das Gerinnsel innerhalb von 60 sec, so erfüllt es die an das Fibrinogen gestellte Reinheitsforderung.

3.) Quantitative FSF-Bestimmung (nach HEENE (49))

Prinzip:

Mit Hilfe von Plasmaverdünnungen wird der Gehalt des Enzyms FSF ermittelt, der in der Lage ist, das für ihn spezifische Substrat unter optimalen Reaktionsbedingungen in der Zeiteinheit von 1 Stunde soweit zu stabilisieren, daß seine Gerinnsellösungszeit über 60 sec beträgt. Der höchste Verdünnungsgrad, der dies vermag, wird als Einheit angegeben.

Testansatz:

0,2 ml NaCl-Lösung, 0,9%ig, Imidazol gepuffert, pH 7,4
0,2 ml Cystein-Lösung, 0,05 m (frisch angesetzt)
0,2 ml Fibrinogen-Lösung (0,5 g%)
0,2 ml Plasmaverdünnung
0,2 ml Thrombin-CaCl₂-Lösung (10 Einheiten
pro ml Testthrombin-Behring, 0,025 m
CaCl₂-Lösung.)

Gerinnselvolumen = 1,0 ml

Als Kontrolle wird bei jedem Ansatz ein Leerwert, bei welchem an Stelle der Plasma-verdünnung Kochsalzlösung zugesetzt ist, mit angesetzt. Vor der Zugabe der Thrombin- CaCl_2 -Lösung werden die Ansätze gut durchgemischt. Nach der Inkubationszeit von 1 Stunde bei 37°C im Wasserbad wird der Test beendet. Das Gerinnsel wird durch leichtes Schütteln von der Röhrchenwand gelöst und mit 2,0 ml Harnstoff-oxalatlösung 0,05 m oder Monochlor-Essigsäure-Lösung 0,05 m versetzt und unter leicht rotierendem Schütteln auf seine Löslichkeit geprüft. Die Lösungszeit partiell oder vollständig stabilisierter Gerinnsei beträgt über 60 sec, diejenige nicht stabilisierter Gerinnsei jedoch immer unter 60 sec. Demgemäß ist der FSF-Gehalt willkürlich festgelegt. Die Konzentrationsangabe erfolgt in Einheiten pro ml Plasma (E/ml).

Beispiel:

Titer 1 : 1000 = unlöslich

Titer 1 : 1100 = partiell-löslich (Lösungszeit
über 60 sec)

Titer 1 : 1200 = löslich (Lösungszeit unter
60 sec)

Die Plasmaverdünnungsstufe 1:1100 ist die höchste, deren Lösungszeit erstmals über 60 sec beträgt.

Der FSF-Gehalt des Plasmas wird deshalb mit 1100 E/ml Plasma angegeben.

4.) Fibrinogenbestimmung (nach RATNOFF und MENZIE(112))

Mit Hilfe dieser Methode wurden sowohl die Fibrinogenkonzentrationen in den Präparationen als auch in den zu untersuchenden Plasmaproben ermittelt.

Es wird hierbei photometrisch der Tyrosin-gehalt in Thrombin-gerinnbarem Protein nach der Methode von FOLIN und CIOCALTEU (30) quantitativ bestimmt.

5.) Bestimmung der Faktoren II und V:
(nach SCHULTZE und SCHWICK (123))

Prinzip:

Man setzt einem zu untersuchenden Plasma ein Reagenz zu, das alle erforderlichen Gerinnungsbestandteile außer den zu bestimmenden Faktor im Überschuß enthält. Ermittelt wird die Zeit von der Mischung sämtlicher Anteile bis zum Eintritt der Gerinnung. Die ermittelte Gerinnungszeit ist direkt proportional dem Gehalt des zu bestimmenden Faktors. Dieser wird danach anhand einer Eichkurve ermittelt.

6.) Thrombozytenzählung:

Diese erfolgte nach der Methode von REISSLY und LUDIN (34)

7.) Thrombelastographie (nach MARTERT (46,47))

Mit Hilfe der Thrombelastographie kann man den Gerinnungsablauf einschließlich der Fibrinolyse und evtl. nicht regelrechter Fibrinstabilisierung verfolgen und graphisch darstellen. Gemessen wird bei dieser Methode die Änderung der Scherelastizität bzw. die Festigkeit eines entstehenden Blutgerinnsels.

Gemessen und ausgewertet werden folgende Grössen:

a) r-Zeit: (Reaktionszeit)

Zeit vom Beginn der Recalcifizierung bis zum deutlichen Bewegen der Lichtmarke (entsprechend 1 mm Ausschlag). Die r-Zeit drückt vorzugsweise die Wirkung der Thrombokinase-Faktoren aus.

Normalzeit : 4 Min. bis 8 Min. 30 sec =
100% bis 250 %.

b) k-Zeit: (Koagulationszeit, Gerinnselbildungszeit)

Zeit vom Ausschlag 1 mm bis zum Ausschlag 20 mm. In ihre Grösse gehen besonders Fibrinaufbau, Thrombozytenzahl und-funktion ein.

Normalzeit: 2 Min. bis 4 Min. = 100% bis 250%

c) Maximale Festigkeit:(Thrombuselastizität)

Sie ergibt sich nach ca. 1/2 Stunde aus der Maximalamplitude in mm multipliziert mit dem Faktor 3. Sie wird durch Thrombozytenzahl und-funktion, Fibrinbildung, Fibrinfestigkeit und ggf. Fibrinolyse beeinflusst. Bei Fibrinolyse und bei angeborenem FST-Mangel kommt es nachträglich zur Abnahme der Ausschläge.

Normalwert: 50 mm und mehr entsprechend
100% und mehr.

8.) Blutungszeit:

Sie wurde nach der Angabe von DUKÉ (32) durchgeführt.

9.) Bestimmung der Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit:

Sie wurde mit Hilfe der Methode nach JÜRGENS (59) ermittelt.

10.) Die Fibrinolyse-Untersuchungen erfolgten nach den Angaben folgender Methoden:

- a) Proaktivatorbestimmung nach BLIX (13)
- b) Euglobulin-Lysis-Zeit nach MILSTONE (104)
- c) Fibrinplatten-Methode nach ASTRUP-MÜLLERTZ (8)

B) S t a t i s t i k

Die Untersuchungsergebnisse wurden statistisch nach dem Student-Test ausgewertet (40).

Es wurden dabei folgende Parameter ermittelt:

- 1) Mittelwert = M
- 2) Standardabweichung = SD
- 3) Standardabweichung = SD_M
des Mittelwertes
- 4) Anzahl der Messungen = n

III. E R G E B N I S S E
=====

A) N O R M A L W E R T E :

Von 50 Personen beiderlei Geschlechts, bei denen aufgrund der vorliegenden gerinnungsanalytischen Untersuchungen kein Gerinnungsdefekt nachweisbar war, wurden Oxalatplasma und Vollblut auf ihren Gehalt an FSF, Fibrinogen und Thrombozyten untersucht, sowie ein Thrombelastogramm angefertigt. Dabei ergaben sich im einzelnen folgende Werte:

FSF-Gehalt: (E/ml)

M	=	1106,0 E/ml
SD	=	208,7 E/ml
SD _M	=	29,51
M $\pm$ SD _M	=	1075,49 - 1135,51 E/ml
n	=	50
2 SD-Bereich	=	688,6 - 1523,4 E/ml

Die Ergebnisse sind nicht auf Antikoagulanz umgerechnet.

Fibrinogen -Gehalt (mg %)

M	=	294,0 mg %
SD	=	103,1 mg %
SD _M	=	14,72
M $\pm$ SD _M	=	279,28 - 308,72
n	=	49

Der 2 SD-Bereich umfaßt Werte von 87,8 mg % bis 500,2 mg %.

Max. Amplitude : (mm)

M	=	48,0 mm
SD	=	5,27 mm
SD _M	=	1,59
M $\pm$ SD _M	=	46,41 - 49,59
n	=	11

Der 2 SD-Bereich umfaßt Werte von 37,46 mm bis 58,54 mm.

Thrombozyten : (Anzahl $\times 10^3 / \text{mm}^3$)

M	=	184,254
SD	=	46,518
SD M	=	4,65
M $\pm$ SD _M	=	179,504 - 188,904
n	=	100

Der 2 SD-Bereich reicht von 91,218 - 277,290.

B) LEBERCIRRHOSE :
(vgl. Anhangstabelle Nr. 1)

Bei 16 Patienten mit bioptisch gesicherter Lebercirrhose verschiedener Verlaufsstadien wurden die folgenden in Tabelle Nr. 1 und Abbildung Nr. 2 aufgeführten gerinnungsanalytischen Untersuchungen durchgeführt:

Tabelle Nr. 1: Gerinnungsanalysen bei Leber-Cirrhose

Bestimmung	M	SD	SD _M	M±SD _M	n
FSF (E/ml)	606,00	173,54	43,4	562,6 - 649,4	16
Fibrinogen (mg %)	261,00	109,00	27,25	218,0 - 304,0	16
F.II (%)	61,0	22,6	5,65	55,35 - 66,65	16
F.V. (%)	70,0	21,8	5,45	64,55 - 75,45	16
Thromboc. mm ³	116.073	41.046	10.261	105.812- 126.334	16
Max. Ampl. (mm)	42,0	11,30	3,26	38,74- 45,26	12
Blutungszeit (sec)	1 mal auf 6 Min. 15 sec. verlängert, 13 sonst normal				
Thrombinzeit (sec)	17,0	-	-	-	8
Proaktivator (%)	51,0	24,8	6,88	44,12 - 57,88	14
Euglobulin- Lysiszeit(min)	185	-	-	-	14

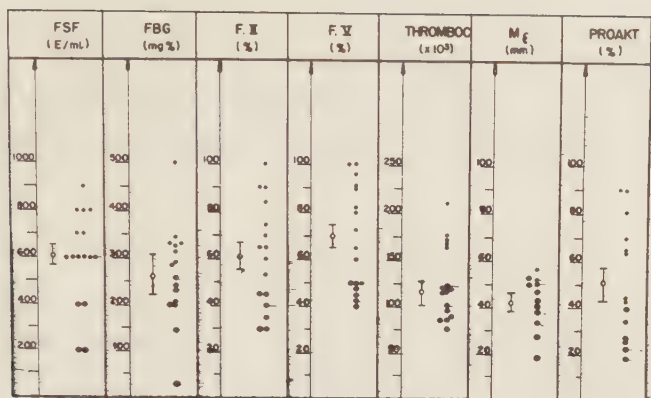


Abbildung Nr. 2: Gerinnungsanalytische Untersuchungen bei Lebercirrhose
($M \pm SD_M$)

Es ergibt sich daraus eine hochsignifikante Erniedrigung des FSF-Wertes gegenüber dem Normalwert ($p < 0,001$) bei einer gering signifikanten Erniedrigung für das Fibrinogen von $p = 0,05 - 0,025$. Wie aus der Ergebnistabelle 1 zu entnehmen ist, findet sich ein Fibrinogenwert außerhalb der 2-Sigma-Grenze. Es handelt sich dabei um ein mit erheblicher Fibrinolyse einhergehendes Krankheitsbild, was auch in einer Thrombinzeitverlängerung von 21 sec. und einem Proaktivatorgehalt von 19 % zum Ausdruck kommt.

Die Bestimmung der maximalen Amplitude zeigt nichtsignifikante Erniedrigungen gegenüber den Normalwerten. Sämtliche übrigen Gerinnungsuntersuchungen schwanken von völlig normalen Ergebnissen bei teilweise erheblicher Reduzierung des Gehaltes, wobei auch die Fibrinolyse-Untersuchungen keine eindeutige Zuordnung zur Genese des Gerinnungsdefekts erlauben.

C) P L A S M O Z Y T O M :

(vgl. Anhangstabelle Nr. 2)

In dieser Gruppe wurden 8 Patienten untersucht, deren Diagnose aufgrund einer Immunelektrophorese gesichert war. Es ergaben sich dabei die in Tabelle Nr. 2 und Abbildung Nr. 3 aufgeführten, statistisch ausgewerteten Ergebnisse.

Tabelle Nr. 2. Ergebnisse der Gerinnungsanalysen bei Plasmozytom

Bestimmung	M	SD	SD _M	M $\pm$ SD _M	n
FSF (E/ml)	612,0	83,5	29,50	582,50-641,50	8
Fbg. (mm %)	304,0	112,5	42,45	261,55-346,45	8
F. II (%)	75,0	18,0	6,79	68,21 -81,79	8
F.V. (%)	81,0	18,4	6,79	74,06 - 87,94	8
Thromboc. mm x 1000	118	55,6	19,64	98,36 -137,64	8
Max. Ampl. (mm)	55,0	9,5	3,58	51,42- 58,58	8

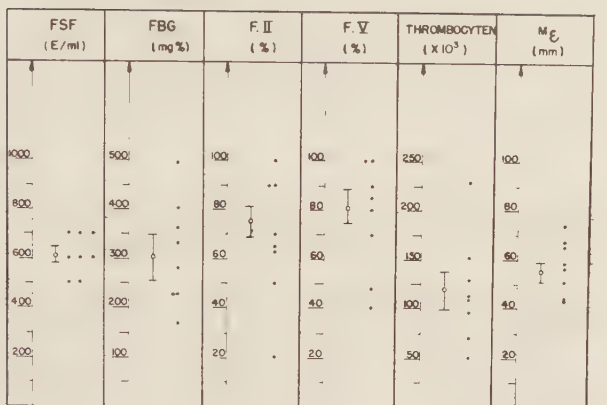


Abbildung Nr. 3.: Gerinnungsanalytische
Untersuchungen bei Plasmozytom
($M \pm SD_M$)

Die FSF-Erniedrigungen entsprechen in ihrem Ausmaß weitgehend den bei Leber-Cirrhose gefundenen Werten und sind ebenfalls signifikant ($p < 0,001$). Eine signifikante Fibrinogenverminderung liegt nicht vor. Auch die übrigen Gerinnungsanalysen ergeben keinen eindeutigen Anhalt für das Vorliegen einer Gerinnungsstörung.

D) M O R B U S W A L D E N S T R Ö M

Es wurden 2 Fälle mit immunelektrophoretisch gesicherten Veränderungen untersucht. Eine statistische Auswertung konnte wegen der geringen Anzahl der Fälle nicht vorgenommen werden. Die Meßwerte wurden zur Verdeutlichung tabellarisch aufgezeigt:

Tabelle Nr. 3: Gerinnungsanalysen bei zwei
Fällen von M. Waldenström

Bestimmung	Pat.W.D.; m.	Pat. M.; f.
Faktor XIII	800 E	1000 E
Fibrinogen	357 mg %	398 mg %
Prothrombin	85 mg %	70 %
Faktor V	100 %	80 %
Thrombozyten	169.000	178.000
Max. Amplitude	92 %	über 233 %
Blutungszeit	ø	1 ' 15 ''
Thrombinzeit	12 ''	18 ''
Alb.-Glob.-Quotient	1,36	0,4
BSG	ø	150/152

Sämtliche Untersuchungen zeigen bis auf eine geringe Verlängerung der Thrombinzeit bei Patientin M. keine Normabweichung im Sinne einer Gerinnungsstörung. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist bei der gleichen Patientin erheblich beschleunigt.

E) VERBRAUCHSKOAGULOPATHIE
(vgl. Anhangstabelle Nr. 3)

Es wurden 8 Patienten untersucht, die folgende Grundkrankheiten aufwiesen:

- 1.) 3 Patienten mit unreifzelliger Leukämie
- 2.) 1 Patient mit Polycythaemia vera
- 3.) 1 Patient mit sept. Abort, Schock, Oligurie
- 4.) 1 Patient mit Sepsis nach Hysterektomie
- 5.) 1 Patient mit Lebercirrhose
- 6.) 1 Patient mit Haemolyse nach Herzoperation
mit Hilfe des extracorporalen Kreislaufs

Die Diagnose wurde aufgrund des klinischen Bildes und der Gerinnungsanalyse gestellt.

Es ergaben sich dabei die in Tabelle Nr. 4 aufgeführten und in Abbildung Nr. 4 dargestellten Ergebnisse mit statistischer Auswertung.

Tabelle Nr. 4.: Ergebnisse der Gerinnungsanalysen der beschriebenen Krankheitsbilder bei gleichzeitig vorliegender Verbrauchs-koagulopathie.

Bestimmung	M	SD	SD _M	M $\pm$ SD _M	n
FSF (E/ml)	212,0	99,0	34,98	177,02-246,98	8
Fbg (mg %)	142,0	71,0	25,08	116,92-167,08	8
F.II (%)	60,0	17,0	6,0	54,0 - 66,0	8
F.V. (%)	53,0	25,75	9,09	43,91 - 62,09	8
Thromboc./ mm	79,000	31.300	11.060	67.940-90.060	8
Max. Amplitude (mm)	30,0	17,0	6,0	24,0 - 36,0	8

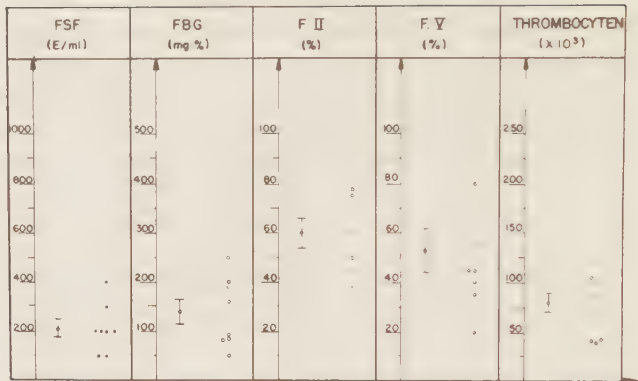


Abbildung Nr. 4:

Gerinnungsanalytische Untersuchungen bei verschiedenen Krankheitsbildern mit gleichzeitig bestehender Verbrauchskoagulopathie
(M ± SD_M)

Daraus geht hervor, daß es beim Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie in vivo zu einem so deutlichen FSF-Abfall kommt, daß selbst die höchsten gefundenen Werte immer unterhalb der unteren 2-Sigma-Grenze der Normalwerte liegen. Die Erniedrigung ist damit hoch-signifikant ($p < 0,001$). Eine ebenfalls hochsignifikante Erniedrigung ($p < 0,001$) findet sich für die Fibrinogen-Werte. Diese müssen jedoch zwangsläufig die untere 2 - Sigma-Grenze nicht unterschreiten. Die übrigen Befunde entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Werten.

F) STREPTOKINASE INDUZIERTE FIBRINOLYSE *)
(vgl. Anhangstabelle Nr. 4)

Es wurden bei 12 Patienten, die vor Therapiebeginn keine Gerinnungsstörungen aufwiesen, nach den Zeitintervallen 2-4-Stunden, 8-12- Stunden, 24- Stunden und 48-Stunden Gerinnungsanalysen erstellt, die die FSF-Bestimmung, die Fibrinogen-Bestimmung sowie als Therapie-Kontrolle die Thrombinzeit und das Thrombelastogramm umfassen. Vor Therapiebeginn wurde ein Bezugswert ermittelt. Die Therapie wurde in der Regel zwischen der 24. und 48. Stunde beendet. Die Werte für FSF und Fibrinogen sind in Tabelle 5 und Abbildung 5 mit den statistischen Auswertungen aufgezeigt:

Tabelle Nr. 5.: Verhalten von FSF und Fibrinogen unter Streptokinase-Therapie.

Bestimmung	0-Wert	2-4Std.	8-12Std.	24Std.	48 Std
M	1045,8	835,5	766,7	816,7	900,0
SD	169,8	133,4	123,1	115,5	126,9
SD _M	49,0	38,5	35,5	33,3	40,1
M [±] SD _M	996,8 - 1094,8	797,0 - 874,0	731,2 - 802,2	783,4 - 850,0	859,9 - 940,1
n	12	12	12	12	10
Fbg (mg%) M	306,3	91,2	78,3	148,7	211,0
SD	56,8	50,8	22,1	32,0	39,3
SD _M	16,4	14,7	6,4	9,2	12,4
M [±] SD _M	289,9 - 322,7	76,5 - 105,9	71,9 - 84,7	139,5 - 157,9	198,6 - 223,4
n	12	12	12	12	10

*) Diese Untersuchungen wurden zusammen mit Herrn Priv.Do. Dr. med. D.L. Heene durchgeführt.

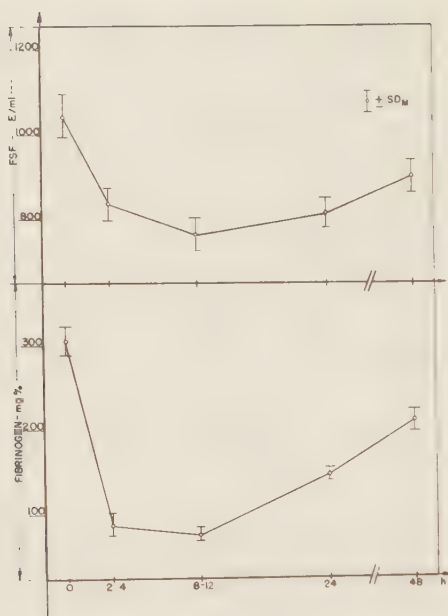


Abbildung Nr. 5: Verhalten von FSF und Fibrinogen unter Streptokinase-Therapie

Aus diesen Ergebnissen ist zu entnehmen, daß sowohl jeweils der FSF-Gehalt als auch die Fibrinogen-Konzentration unter zunehmender Fibrinolyse bis zum 8-12-Stunden-Wert abnehmen. Die Verminderungen sind statistisch signifikant ($p < 0,05$). Sie treten gleichzeitig auf, sind aber in ihrem Ausmaß verschieden. Schon vor Beendigung der fibrinolytischen Therapie kommt es zu einem Wiederanstieg der FSF- und Fibrinogen-Konzentrationen.

IV. D I S K U S S I O N

A) 1.) Spezifität des FSF-Tests

Ein Mangel an FSF kann aufgrund eines angeborenen Defekts oder als Begleitsymptom einer Grundkrankheit auftreten. Dabei scheint die Diagnosestellung bei einem hereditären Mangel insofern einfacher zu sein, als zu seiner Ermittlung der Nachweis der vollkommenen Harnstofflöslichkeit eines Gerinnsels genügt.

Quantitative FSF-Bestimmungen erworbener Mangelzustände müssen jedoch berücksichtigen, daß einerseits sämtliche Reagenzien des verwendeten Testsystems außer dem zu untersuchenden Plasma absolut frei von FSF-Kontamination sind und andererseits optimale Aktivierungs- und Reaktionsbedingungen für den F.XIII gegeben sind. Diese Anforderungen werden durch den FSF-Test von HEEND (49) erfüllt.

2.) Ursachen des FSF-Mangels bei Leber-Cirrhose

Die gerinnungsanalytischen Untersuchungen dieser Patientengruppe zeigen kein einheitliches Bild und auch die FSF-Untersuchungen ergaben einen Gehalt von 300 E/ml bis 900 E/ml, i.e. von einem erheblich unter der unteren Normgrenze reichenden Wert bis zu Werten im Normbereich.

Zur Erläuterung dieser Verminderung lassen sich sämtliche Möglichkeiten, die schon in der Einleitung erläutert wurden, anführen:

a) Bildungsstörung:

Es wurde bereits daraufhingewiesen, daß Krankheitsbilder wie die Lebercirrhose, die u.a. zu einer Alteration des Eiweißhaushalts führen, zwangsläufig auch eine Beeinträchtigung der Gerinnungsfaktoren-Synthese zeigen müssen. Dies ist besonders für die Faktoren anzunehmen, für die die Leber-Parenchym-Zelle eindeutig als Bildungsort identifiziert werden konnte. Da als Bildungsort einiger Gerinnungsfaktoren aber auch die Milz und das RES diskutiert wird, wären analog Erkrankungen dieser Organgruppen ebenfalls zu berücksichtigen. Die bei den Gerinnungsanalysen gefundenen Ergebnisse einschließlich der FSF-Werte scheinen weniger vom Ausmaß der Störung des Eiweißhaushalts und vom Vorhandensein funktionstüchtiger Eiweißsynthesestätten abhängig zu sein, als vom Grad einer Cirrhose - bedingten Zellnekroseschubs. (vgl. Anhangstabelle Nr. 1)

Einen weiteren Einblick in eine mögliche Bildungsstörung des FSF geben in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von HEENE (49), der bei Patienten, die einer cytostatischen Therapie mit Asparaginase unterzogen wurden, ein Absinken des FSF-Gehalts beobachten konnte. OETTGEN und SCHULTEN sowie LECHLER (76, 111) konnten außerdem nachweisen, daß eine

unter dieser Therapie auftretende Hypofibrinogenämie und Hypalbuminämie Ausdruck einer Synthesestörung ist, da diese besonders stark und schnell an Asparagin verarmt und im Vergleich zu anderen Organzellen über relativ wenig Asparagin-Synthetase verfügt (122,132).

Nimmt man dementsprechend an, daß auch die FSF-Synthese unter Asparaginase-Therapie gestört ist, wäre entsprechend zu fordern, daß FSF ebenfalls in der Leberzelle gebildet wird.

b) Hemmung der Gerinnungsfaktoren:

Gerinnungsstörungen, die durch Hemmung der Gerinnungsfaktoren entstehen sollen, sind zwar wiederholt beschrieben worden. Ihre Interpretation bedarf jedoch, vor allem im Hinblick auf die hier vorgelegten Ergebnisse des FSF-Gehalts bei Plasmocytom, der erneuten Diskussion.

Es ist zwar denkbar, daß durch das Auftreten von Paraproteinen im Plasma, auch bei Leber-Cirrhose eine Inaktivierung des FSF erfolgen kann. Es konnte aber bisher lediglich von Medikamenten wie Quecksilberdiuretika, Polymyxin B und Isonikotinhydrazid ein echter Hemmeffekt auf den Fibrinstabilisierungsprozess nachgewiesen werden (94,101,105). Störungen der FSF-Aktivierung, wie sie von NUSSBAUM und KORSÉ (109) erörtert wurden, konnten von GEHOLD, TIONGSON und MANDEL (43) nicht reproduziert werden und dürften durch die eingangs erwähnte Problematik des FSF-Aktivierungs-Mechanismus bezüglich unterschiedlicher Aktivitätsentfaltung in Abhängigkeit des Cystein-Zusatzes im Test-

system bedingt sein.

Bei der Besprechung der Plasmocytom-Ergebnisse wird auf diese kurz erwähnte Problematik noch näher einzugehen sein.

c) Umsatzstörungen:

Eine dritte Möglichkeit, einen FSF-Abfall zu erklären, ergibt sich aus den pathophysiologischen Voraussetzungen, die zu Umsatzstörungen im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie und der ihr folgenden Fibrinolyse führen.

Das analytische Bindeglied beider Vorgänge stellt das Fibrinogen dar. Berücksichtigt man jedoch die schon bei Normalpersonen gefundene große Schwankungsbreite der Normalwerte, so erkennt man, daß die Aussagekraft der Bestimmung dieses Faktors sehr begrenzt ist.

Der Nachweis von im Blut zirkulierenden Fibrinogen- bzw. Fibrin-Derivaten, die infolge der intravasalen Thrombin- bzw. Plasmin-Wirkung entstehen, kann dagegen als direkter Nachweis einer solchen Umsatzstörung dienen. Durch diese Differenzierung ist man in der Lage, eine Aussage über das Ausmaß der zum Untersuchungszeitpunkt u.U. nebeneinander bestehenden Gerinnungs- und Fibrinolyse-Prozesse zu machen (49).

Durch die Zählung der Thrombozyten kann bislang auf technisch einfache Weise eine differentialdiagnostische Entscheidung zur Zuordnung einer Blutungsneigung im Gefolge einer Umsatzstörung getroffen werden, da eine Thrombocytopenie für das Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie pathognomonisch ist.

Tritt sie jedoch im Zusammenhang mit einer Fibrinolysesteigerung auf, so muß letztere zwangsläufig dem sekundären Typ zugeordnet werden.

Auch die übrigen hier vorgelegten Gerinnungsanalysenbefunde erlauben keine eindeutige Aussage über die Ursache der teilweise auftretenden Verminderungen im Rahmen der Lebercirrhose, denn Veränderungen des Gehalts der Gerinnungsfaktoren V und VIII können sowohl bei Verbrauchskoagulopathie als auch im Zusammenhang mit einer primären Hyperfibrinolyse auftreten (49,56,75,131).

Als zur Differenzierung dieser Zustände wesentliches neues Kriterium kann aus diesem Grunde die Bestimmung des FSP gelten, denn im Verlauf diffuser intravasculärer Gerinnungsprozesse treten FSP-Vermindierungen erheblichen Ausmaßes, im Verlauf primär hyperfibrinolytischer Zustände jedoch lediglich Verminderungen relativ geringen Ausmaßes auf (vgl. unten: Ausführungen über Verbrauchskoagulopathie und Streptokinase-induzierte Fibrinolyse).

Es läßt sich dabei grundsätzlich feststellen, daß die FSP-Vermindierungen bei Überwiegen der Verbrauchsreaktion mindestens 50% des Normalwertes betragen(weniger als 50 E/ml), während die in vivo und in vitro ermittelten FSP-Werte bei primären Hyperfibrinolyse die 50%-Grenze niemals unterschreiten.

Wie bereits erwähnt, wurden die FSP-Vermindierungen bei Lebercirrhose bislang meistens als Ausdruck einer Bildungsstörung interpretiert. Der Möglichkeit, diese als Folge einer Verbrauchsreaktion zu deuten, wurde

nicht Rechnung getragen, obwohl anhand der Mitteilungen eindeutige Hinweise auf die Genese des FSP-Mangels als Umsatzstörung gegeben sind. WALLS und LOSOWSKY (139) fanden bei der Mehrzahl ihrer Cirrhose-Patienten eine FSP-Verminderung zusammen mit einer Thrombocytopenie. BAGGETT, HAMPTON und BLAD (10) beschrieben drei Patienten mit "fibrinolytischer Blutungsneigung" und FSP-Mangel bei E.coli-Sepsis, chronisch-myeloischer Leukämie und Prostata-Carcinom. Sie diskutierten dabei als Ursache der FSP-Verminderung neben einer Bildungsstörung vor allem eine Plasmin-induzierte Proteolyse des FSP.

3.) Ursachen der Polymerisationsstörungen bei Plasmacytom und H.Waldenström

Die FSP-Untersuchungen beim Plasmacytom ergaben eine statistisch signifikante Erniedrigung der Werte, ohne daß diese auch für den Fibrinogen-Gehalt bestätigt werden konnte. Das Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie wurde durch die übrigen Gerinnungsuntersuchungen ausgeschlossen. Bei beiden Fällen mit H.Waldenström konnte ebenfalls kein eindeutiger Anhalt für das Bestehen einer manifesten Verbrauchsreaktion gefunden werden. Unter Berücksichtigung der Literatur scheint jedoch die Möglichkeit gegeben, auftretende Hämorrhagien ätiologisch zu chronisch

verlaufenden diffusen intravasculären Gerinnungsprozessen in Beziehung zu bringen (52,53,62,108,117).

Das Phänomen, daß bei Plasmocytom-Patienten wiederholt nicht-retrahierte Gerinnsel gefunden werden, ist, wie die vorliegenden Ergebnisse eindeutig zeigen, nicht auf einen entsprechenden Mangel oder eine Blockade des F. XIII zurückzuführen. Ein Gehalt von ca. 600 E/ml reicht immer aus, um monomeres Fibrin in die polymere Form zu verwandeln. Die Gerinnungsstörung könnte jedoch dadurch zustande kommen, daß die auftretenden pathologischen Eiweiße (u.a. vom Typ des Kryofibrinogens) direkt mit dem Polymerisationsprozess interferieren. Die Reaktion sistiert auf der Gel- oder Gallert-Stufe, da der FSF nicht in der Lage ist, das atypische monomere Gerinnsel in eine polymere Form umzuwandeln. Diese Auffassung wird auch von BENDA, DEUTSCH und MAMMEN (17) vertreten und deckt sich mit den Angaben von BANG(11), der bei der Makroglobulinämie elektronenmikroskopisch eine defekte Fibrinstruktur nachweisen konnte.

4. Ursachen der FSF-Verminderungen bei Verbrauchs-koagulopathie und iatrogen-induzierter Fibrinolyse

Die bisher gültigen gerinnungsanalytischen Kriterien zur Diagnose einer Verbrauchs-koagulopathie bestimmten die Auswahl der untersuchten Krankheitsbilder. Die Tatsache, daß dabei auch ein Fall mit Leber-Cirrhose

aufgeführt ist, unterstreicht die Bedeutung dieser Art des Gerinnungsdefekts bei diesem Krankheitsbild.

Die Gerinnungsuntersuchungen zeigen erwartungsgemäß neben den bislang schon bekannten Befunden eine deutliche Verminderung des FSP. Dabei ist festzustellen, daß die Gerinnungsanalysen durchaus nicht einheitlich sind und daß die Veränderungen nicht annähernd so ausgeprägt sind wie vergleichsweise bei einem generalisierten Schwartzman-Sanarelli-Phänomen des Kaninchens (52). Die Bestimmung des FSP-Gehalts und seine statistische Auswertung zeigt jedoch, daß dieser immer unterhalb des Normbereichs liegt. Er unterschreitet die untere Streubereichsgrenze des Normalen immer.

Da die Aktivierung des FSP durch Thrombin in Gegenwart von Calcium-Ionen erwiesen ist, die Entwicklung eines intravasculären Gerinnungsprozesses aber als notwendig die Freisetzung von Thrombin voraussetzt, ist zu fordern, daß eine in diesem Zusammenhang nachgewiesene FSP-Verminderung als Folge einer *in vivo* abgelaufenen FSP-Aktivierung angesehen werden muß. Sie kann dementsprechend als subtiler indirekter Thrombin-Nachweis gelten und zeigt außerdem, daß FSP-Verminderungen wahrscheinlich ausschließlich Folge des Gerinnungs- und nicht des Fibrinolysemechanismus sind.

Wie im Verlauf einer Verbrauchskoagulopathie auftretende Blutungsneigung ist wahrscheinlich nicht auf den Mangel an F.XIII zurückzuführen, denn die Untersuchungen zur Kompensation der

Gerinnungsstörung bei Patienten mit angeborenem F.XIII-Mangel haben gezeigt, daß die Substitution von etwa 5% der FSF-Aktivität eine ausreichende Gerinnsel-Stabilisierung in vitro und in vivo gewährleistet. Dieser Wert wurde in keinem Fall unterschritten und konnte auch im Tierexperiment von KÜRTING (65) nicht erreicht werden. Entsprechend dürfte die Auswirkung einer FSF-Verminde rung auf einen Hämostasedefekt von geringer Bedeutung sein.

Die Versuche bei durch Streptokinase-induzierter Fibrinolyse haben gezeigt, daß es zu einem Abfall der FSF-Konzentration im Plasma kommt, die jedoch auch bei maximaler Lyse nicht weniger als 50% des Ausgangswertes beträgt. Demgegenüber findet man ein fast völliges Verschwinden des Fibrinogens. Die erste Möglichkeit, diesen FSF-Verlust zu erklären, besteht darin, daß der F.XIII von Plasmin ebenso proteolysiert wird, wie es mit dem Fibrinogen geschieht, zumal er komplexartig mit diesem verbunden ist (49). Diese Erklärungsmöglichkeit, ist jedoch nicht voll zufriedenstellend, denn es besteht die Diskrepanz zwischen den Testergebnissen von FSF und Fibrinogen. Der F. XIII ist nach fast völliger Fibrinogenolyse noch in Konzentrationen vorhanden, die ausreichen, um jedes Gerinnsel zu stabilisieren. In diesem Zusammenhang konnte von SPIES (131) nachgewiesen werden, daß trotz zunehmender Streptokinasekonzentration einerseits und längerer Inkubationszeit andererseits kein kontinuierlicher FSF-Verlust zu beobachten ist, wie man es fordern

müßte. Vielmehr bleibt der FSP-Gehalt auch bei höchsten Konzentrationen konstant. Eine hierzu parallel verlaufende Abnahme der Fibrinogen-Konzentration findet sich ebenfalls nicht.

Die Befunde von BAGGET et al. (10) sowie DUCKERT und SIGG (31,129), die ebenfalls annehmen, daß eine Proteolyse des FSP stattfindet, sind nicht ohne weiteres verwertbar. Erstere beschrieben drei Patienten mit "fibrinolytischer Blutungsneigung und FSP-Mangel bei E. coli-Sepsis, chronischer myeloischer Leukämie und Prostata-Carcinom." Als Ursache der FSP-Verminderung nahmen sie sowohl eine Plasmin-induzierte Proteolyse des FSP an, als auch, begründet durch eine gleichzeitig bestehende Leberschädigung, eine Bildungsstörung. Retrospektiv kann man in Anbetracht der hier angegebenen Befunde über Lebercirrhose und Verbrauchskoagulopathien eher annehmen, daß es sich primär um eine Blutungsneigung im Gefolge einer intravasalen Gerinnung gehandelt hat, die zu sekundärer Hyperfibrinolyse als Kompensationsmechanismus geführt hat. DUCKERT und SIGG (31) veröffentlichten Befunde, die mit Hilfe des von SIGG (129) angegebenen MEA-Toleranz-Tests gefunden worden waren. Diese Testanordnung ist jedoch, wie schon erwähnt, sehr stark von der Fibrinogenkonzentration des untersuchten Plasmas abhängig, sodaß Fibrinogenverminderungen und auch das Auftreten von Fibrinogenspaltprodukten einen FSP-Abfall und sogar das völlige Verschwinden des FSP vortäuschen können.

Eine weitere Möglichkeit, diesen FSF-Abfall zu erklären, ergibt sich aus der Tatsache, daß während der Anfangsphase der Fibrinolyse, in der noch keine Verlängerung der Thrombinzeit und keine Fibrinogenverminderung nachweisbar sind, ein Aktivitätsanstieg der Faktoren V und VIII nachgewiesen werden kann (131), der nach in vivo-Versuchen von AMRIS(4) auf Plasmin-induzierte prokoagulatorische Aktivität zurückzuführen sein dürfte. Der FSF-Abfall käme somit über den Umweg einer Plasmin-induzierten Thrombin-Entstehung zustande und wäre gemäß den Untersuchungen von BULUK et al.(20) und LORAND und KONISHI (93) als limitierte Proteolyse am FSF zu deuten, die seine Aktivierung letzten Endes über Thrombin herbeiführt.

B) S c h l u ß b e t r a c h t u n g :

Der FSF-Mangel ist ein Begleitsymptom bei den verschiedenartigsten Krankheitsbildern. Die Genese starker FSF-Verminderungen dürfte vorwiegend im Vorliegen einer Verbrauchs-koagulopathie zu suchen sein. Die Tatsache, daß bei primärer Fibrinolyse niemals FSF-Werte gefunden werden, die unter 50% der Norm liegen, eröffnet die Möglichkeit, die FSF-Bestimmung als differentialdiagnostisches Kriterium zur Unterscheidung von Umsatzstörungen des Hämostasesystems heranzuziehen, da aufgrund dessen ausgesagt werden kann, ob ein primär hyperfibrinolytischer Zustand oder eine Verbrauchs-koagulopathie mit evtl. begleitender sekundärer Fibrinolyse vorliegt.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Abklärung des erworbenen FSF-Mangels bei Vorliegen folgender Krankheitsbilder:

- 1.) Bioptisch gesicherte Lebercirrhose unterschiedlichen Dekompensationsgrades, 16 Patienten.
- 2.) Plasmocytom und M.Waldenström, 8 plus 2 Patienten.
- 3.) Verbrauchskoagulopathie aufgrund unterschiedlicher Grunderkrankungen, 8 Patienten.
- 4.) Streptokinase-induzierte therapeutische Fibrinolyse, 12 Patienten.

Die verschiedenen gerinnungsanalytischen Untersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:

- 1.) Der FSF-Mangel bei Leber-Cirrhose kann durch sämtliche möglichen Mechanismen bedingt sein, die für die Verminderung eines plasmatischen Gerinnungsfaktors in Betracht kommen können. Es kann insbesondere auch eine Bildungsstörung nicht ausgeschlossen werden.
- 2.) Der FSF-Mangel bei Plasmocytom und M.Waldenström ist weder die Ursache der fakultativ auftretenden Haemorrhagien noch der Polymerisationsstörungen.

- 3.) Ein FSF-Mangel tritt vorwiegend beim Bestehen einer Verbrauchskoagulopathie auf. Im Gefolge einer primären Hyperfibrinolyse ist er nicht signifikant. Die Bestimmung des FSF kann deshalb als gutes differentialdiagnostisches Kriterium zur Diagnostik der Umsatzstörungen dienen.

VI. A N H A N G

(Ergebnistabellen)

Tabelle Nr. 1: UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE BEI LEBERCIRHOSE

Lfd.Nr.	Name	FSF (E)	Fbg. (mg %)	F.II (%)	F.V. (%)	Thromboc.	Max. Ampl. (mm)
1.	D.G.	300	210	45	50	103.000	44
2.	S.A.	400	228	40	60	88.000	34
3.	W.H.	400	200	60	40	124.000	38
4.	L.A.	600	327	90	91	88.000	Ø
5.	Z.A.	800	203	84	96	178.000	Ø
6.	D.M.	600	28	35	65	78.000	19
7.	K.L.	700	257	30	50	164.000	41
8.	G.K.	900	330	75	80	210.000	Ø
9.	R.H.	800	290	65	82	122.000	Ø
10.	K.G.	600	148	100	90	172.000	28
11.	R.G.	800	312	90	73	120.000	57
12.	R.E.	700	240	53	43	94.000	50
13.	F.B.	600	344	45	45	90.000	47
14.	F.P.	600	286	30	50	120.000	50
15.	S.W.	600	450	65	100	116.000	52
16.	R.W.	300	330	70	100	168.000	53

Tabelle Nr. 1:

Fortsetzung: UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE BEI LEBERCIRHOSE

Lfd.Nr.	Name	Blutungsz. (sec.)	Thrombinz. (sec)	Proakt (%)	Euglob.zeit(min)	Fibrinpl. Alb.Glob.Qu.
1.	D.G.	80''	Ø	40	300 "	+ 1,45
2.	S.A.	131 ''	22 ''	Ø	Ø	0,47
3.	W.H.	Ø	Ø	35	135 "	0,01 mm ² 0,72
4.	L.A.	Ø	Ø	66	285 "	(+) 1,10
5.	Z.A.	125 ''	Ø	90	210 "	Ø 1,67
6.	D.M.	375 ''	21''	19	35 "	1,5 mm ² 1,03
7.	K.L.	30 ''	Ø	23	100 "	++ 0,91
8.	G.K.	65 ''	Ø	81	300''	Ø 1,32
9.	R.H.	53 ''	Ø	65	140 "	Ø 0,74
10.	K.G.	95 ''	15 ''	26	150 "	+ 0,83
11.	R.G.	107 ''	13 ''	Ø	Ø	Ø 0,98
12.	R.E.	80 ''	Ø	44	310 "	+ 0,77
13.	F.B.	Ø	16,5 ''	64	60 "	0,25mm ² 0,52
14.	F.P.	135 ''	16,0 ''	27	45 "	0,01mm ² 0,84
15.	S.W.	66 ''	17 ''	90	300 "	Ø 1,41
16.	R.W.	184 ''	15,6 ''	45	225 "	+ 0,53

Tabelle 2.:

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE BEI P L A S M O C Y T O M

Lfd.Nr.	Name	FSF (E)	Fbg. (mg%)	FII (%)	F.V. (%)	Thromboc.	Max. Ampl. (mm)	Alb.Glob.Quot.
1.	R.M.	700	400	65	70	132.000	65	0,66
2.	H.H.	700	228	70	100	230.000	59	0,48
3.	P.O.	600	496	50	100	108.000	67	0,94
4.	T.M.	600	280	90	80	50.000	57	0,88
5.	D.M.	700	226	90	48	90.000	44	0,70
6.	B.A.	500	330	100	85	72.000	51	0,95
7.	S.K.	500	362	20	40	154.000	74	0,20
8.	S.H.	600	173	63	90	112.000	43	0,85

Tabelle Nr. 3.: UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE BEI KRANKHEITEN MIT
VERBRÄUCHSKOAGULOPATHIE

Lfd.Nr.	Name	Diagnose	FSF (E)	Fbg. (mg)	F. II (%)	F. V. (%)	Thrombozyten
1.	S.E.	Promyelocyten - Leukämie	200	96	85	80	42.000
2.	K.L.	"	100	90	78	45	40.000
3.	U.M.	"	100	90	60	100	102.000
4.	P.F.	Polycyth. vera	400	255	39	35	100.000
5.	J.S.	Sept. Abort, Schock Oligurie	200	195	75	40	43.000
6.	M.F.	Hysterekt. Sepsis	200	160	50	45	104.000
7.	R.E.	Leber-Cl	300	200	50	55	88.000
8.	G.E.	Hämoclyse n. Operation	200	50	45	20	120.000

Tabelle Nr. 4:

 UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE BEI IATROGEN-INDUZIERTER FIBRINOLYSE
 (STREPTOKINASETHERAPIE)

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Diagnose	Stunden nach Beginn der Streptokinase- therapie	TEG M $\frac{1}{2}$ %	Fibri- nogen mg %	Thrombin- zeit sec	FSF E/ml	SK- Initialdosis (TID) $\times 10^3$ E
1.	H.O.	m.	70	Myocard- Infarkt	0 2-4 8-12 24 48	100 48 40 72 43	280 60 72 200 275	18 86 62 23 26	800 600 700 600 700	250
2.	K.P.	m.	56	Myocard- Infarkt	0 2-4 8-12 24 48	89 62 15 50 122	198 140 48 210 282	16 36 120 49 18	800 900 850 700 800	100
3.	H.D.	m.	55	Myocard- infarkt, chron. Pyelo- nephritis	0 2-4 8-12 24 48	178 15 11 48 -	400 62 54 110 -	15 51 55 20 -	950 800 500 750 -	250

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Diagnose	Stunden nach Beginn der Streptokinase- therapie	TEG M ₅ %	Fibrinogen mg %	Thrombin- zeit sec.	FSF E/ml	SK- Initial- dosis (TID) x 10 ³ E
4.	O.H.	m	60	Myocard- infarkt Gicht	0 2-4 8-12 24 48	138 10 10 32 54	240 110 42 140 180	16 2 2 51 22	1100 900 900 900 800	100
5.	P.V.	m.	43	Art. Verschluß- krankheit	0 2-4 8-12 24 48	133 11 15 43 87	380 52 82 140 190	14 120 120 23 19	1000 700 800 950 900	100
6.	R.S.	m.	56	Art. Verschlußkrankheit	0 2-4 8-12 24 48	122 25 26 21 39	286 126 66 130 173	17 44 54 38 32	900 800 600 700 700	100

Fortsetzung : Tabelle Nr. 4.:

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE BEI IATROGEN-INDUZIERTER
FIBRINOLYSE (STREPTOKINASETHERAPIE)

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Diagnose	Stunden nach Beginn der Streptokinase- therapie	TBG Mg %	Fibri- nogen mg %	Thrombin- zeit sec.	FSF E/ml	SK- Initial- dosis (TID) ³ x 10 ³ E
7.	R.W.	m.	34	Art.Ver- schluß- krankheit	0 2-4 8-12 24 48	144 47 28 48 52	325 180 106 120 200	14 17 35 20 18	1300 1100 900 900 900	100
8.	J.C.	m.	49	Art.Ver- schluß- krankheit	0 2-4 8-12 24 ---	122 10 10 56 -	320 56 86 144 -	16 2 2 30 -	1200 100 800 850 -	100
9.	J.K.	m.	65	Art. Ver- schluß- krankheit	0 2-4 8-12 24 48	144 68 42 82 82	300 180 110 120 190	18 26 87 26 19	1000 800 850 1000 950	100

Fortsetzung : Tabelle Nr. 4.:

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE BEI IATROGEN-INDIZIERTER
FIBRINOLYSE (STREPTOKINASETHERAPIE)

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Diagnose	Stunden nach Beginn der Streptokinase- therapie	TEG M ₂ %	Fibri- nogen mg %	Thrombin- zeit sec.	FSF E/ml	SK- Initialdosis (TID) 3 x 10 ³ E
10.	F.K.	m.	62	Art.Ver- schluß- krankheit	0 2-4 8-12 24 48	100 23 19 62 89	302 120 92 180 230	13 40 58 28 19	1300 900 850 800 900	100
11.	M.M.	w.	44	Akuter Verschluß d. Art. femoralis links	0 2-4 8-12 24 48	100 19 22 60 52	285 62 89 136 180	17 32 40 34 30	1100 750 750 800 800	500
12.	H.M.	m.	70	Zentral- venen- thrombose	0 2-4 8-12 24 48	128 27 23 20 58	360 42 92 154 210	16 45 60 33 21	1100 800 700 850 800	100

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

=====

1. ACHENBACH, W.; KANZOW, U.: Zur haemorrhagischen Diathese bei der Makroglobulinämie Waldenström. V.Kongr.Europ.Ges.Hämatol.; Freiburg 1955. Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1956, 631
2. ADAMS, W.S., ALLING, E.L., LAWRENCE, J.S.: Multiple myeloma: its clinical and laboratory diagnosis with emphasis on electrophoretic abnormalities. Amer.J.Med. 6, 141 (1949)
3. AMRIS, C.J., RANEK, L.: A case of fibrin-stabilizing factor (FSF) deficiency. Thrombos.Diathes.haemorrh. 14, 332 (1965)
4. AMRIS, C.J.: Investigations concerning activator-free plasmin. Scand.J.clin. Lab.Invest. 18, Suppl. 89, 1 (1966)
5. APITZ, K.: Über Profibrin:I. Die Entstehung und Bedeutung des Profibrins im Gerinnungsablauf. Ztschr.f.d.ges.exp.Med. 101, 552 (1937)
6. APITZ, K.: Über-Profibrin.II. Die Bildung von Profibrin bei der Denaturierung von Fibrinogen. Ztschr.f.d.ges.exp.Med. 102, 202 (1937)
7. APITZ, K.: Die Paraproteinosen, Über die Störung des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom. Virch.Arch.Path.Anat. 306, 631 (1940)
8. ASTRUP, T., MÜLLERTZ, S.: In: Laboratoriumsblätter f.d.med.Diagnostik der Behringwerke Marburg, Heft 1 (1966)
9. ASTRUP, T.: The hemostatic balance. Thrombos.Diathes.haemorrh. 2, 347 (1958)
10. BAGGET, R.T., HAMPTON, J.W., BIRD, R.M.: Fibrinolytic bleeding complicated by factor XIII defect. Arch.Int.Med. 121, 539 (1968)
11. BANG, N.U.: Normal and abnormal fibrin-polymerisation. In: Fibrinogen and Fibrin.Turnover of clotting factors. Thrombos.Diathes.haemorrh. Suppl. 13, 131 (1964)

12. BARKAN, G., GASPAR, A.: Zur Frage der Reversibilität der Fibringerinnung.
Biochem.Z. 139, 291 (1923)
13. BARNHART, M.J.: Cellular site for prothrombin synthesis.
Amer.J.Physiol. 199, 360 (1960)
14. BARNHART, M.J., ANDERSON, G.F.: Intracellular localization of fibrinogen.
Proc.Soc.exp. Biol.Med. 110, 734 (1962)
15. BARRY, A., DELAGE, J.M.: Congenital deficiency of fibrin-stabilizing factor.Observation of a new case.
New Engl.J.Med. 272, 943 (1965)
16. BECK, E., DUCKERT, F., ERNST, M.: The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in vitro and wound healing.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 6, 485 (1961)
17. BENDA, L., DEUTSCH, E., MAMMEN, E.: Über eine Gerinnungsstörung bei einem Patienten mit multiplem Myelom.
Wien.klin.Wschr. 70, 30, 559 (1958)
18. BLIX, S.: The proactivator of the fibrinolytic system in human plasma.
Acta med. Scand. 171, 83 (1962)
19. BRAUNSTEINER, H., FALKNER, R., NEUMAYER, A.; PAKESCH, F.: Makromolekulare Kryoglobulinämie.
Klin.Wschr. 722 (1954)
20. BULUK, H., JANUSZKO, T., OLBROMSKI, J.: Conversion of fibrin and desmofibrin.
Nature 191, 1093 (1961)
21. BULUK, H., OLBROMSKI, J., JANUSZKO, T., ZUCH, A.: Desmofibrin formation and the activity of the fibrin-stabilizing factor during the cleavage of its SH-groups by thrombin.
Thrombos.Diathes.haemorrh. 16, 51 (1966)
22. CHANDRASEKHAR, N., OSBAHR, A.; LAKE, K.: The mode of action of the Lake-Lorand-Factor in the clotting of fibrinogen.
Biochem.Biophys. Res.Comm. 15, 182 (1964)

23. COHN, E. J., STRONG, L. E., HUGHES, W. L., MULFORD, D. J.,
ASHWORTH, J. N., MELIN, M., TAYLOR, H. L.: Preparation and
properties of serum and plasma proteins. IV. A system
for the separation into fractions of the protein and
lipoprotein components of biological tissues and
fluids.
J. Amer. chem. Soc. 68, 459 (1946)
24. COON, W. A., DUFF, I. V.: Effect of intravenous human
plasmin on the blood clotting mechanism of the dog.
J. Lab. clin. Med. 51, 391 (1958)
25. CRADDOCK, C. G., ADAMS, W. S., FIGUEROA, W. G.: Interference
with fibrin formation in multiple myeloma by an
unusual protein found in blood and urine.
J. Lab. clin. Med. 42, 847 (1953)
26. DEUTSCH, E.: Die hämophilie-ähnlichen haemorrhagischen
Diathesen.
Erg. inn. Med. 5, 551 (1954)
27. DEUTSCH, E.: Blutgerinnungsfaktoren.
Franz Denticke Verlag, Wien 1955
28. DEUTSCH, E.: In: GROSS, R u. JAHN, D.: Lehrbuch der Inneren
Medizin
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1966, 215
29. DONALDSON, V. H.: Effect of plasmin in vitro on the
clotting factors in plasma.
J. Lab. clin. Med. 56, 644 (1960)
30. DUCKERT, F., JUNG, E., SHMERLING, D. H.: A hitherto
undescribed congenital haemorrhagic diathesis,
probably due to Fibrin-Stabilizing Factor.
Thromb. Diathes. haemorrh. 5, 179 (1960)
31. DUCKERT, F., SIGG, P.: The Fibrin-Stabilizing Factor
(Factor XIII).
Proc. 9th Cong. europ. Soc. Hemat. Lisbon 1963.
S. Karger Verlag, Basel/New York 1963, 1250
32. DUKE, W. W.: In: Laboratoriumsblätter f. d. med.
Diagnostik der Behringwerke Marburg, 1 (1966)

33. FEIEREIS, H., SEHNERT, H.E.: Seltene Form einer Paraproteinoase.
Klin. Wschr. 998 (1954)
34. FEISSLY, R., LÜDIN, A.: Microscopie par contrastes de phase
(III. Applications à l' hématologie).
Rév. Hémat. 4, 481 (1949)
35. FENSKE, G.: Eine quantitative Methode zur Bestimmung des fibrinstabilisierenden Faktors.
Dissertation, Giessen 1969
36. FLETCHER, A. P., SHERRY, S., ALKJAERSIG, N.: The maintenance of the sustained thrombolytic state in man.
J. clin. Invest. 38, 1096 (1959)
37. FLETCHER, A. P., ALKJAERSIG, N., SHERRY, S.: Pathogenesis of coagulation defect developing during pathological plasma (fibrinolytic) states. I. Significance of fibrinogen proteolysis and circulating fibrinogen breakdown products.
J. clin. Invest. 41, 896 (1962)
38. FOLIN, O., CIOCALTEU, V.: On tyrosine and tryptophane determinations in proteins.
J. biol. Chem. 73, 627 (1927)
39. FORMAN, W. B., BARHART, M. J.: Cellular site for fibrinogen synthesis.
J. Mer. Med. Ass. 187, 128 (1964)
40. FREUDENBERG, K.: Grundriß der medizinischen Statistik.
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1962
41. FRICK, P. G.: Inhibition of conversion of fibrinogen to fibrin by abnormal proteins in multiple myeloma.
Amer. J. clin. Path. 25, 1263 (1955)
42. GEHMACHER, K., HEROLD, G., REIMER, E. E.: Gerinnungsstörungen beim Plasmocytom.
Wien. Z. inn. Med. 35, 245 (1954)
43. GERHOLD, W. M., TIONGSON, T., MANDEL, E. E.: Studies of fibrin stabilizing factor.
Fed. Proc. 25, 446 (1966)
44. HARDERS, H.: Zur diätetisch induzierten und postoperativen Thromboseneigung.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 1, 482 (1957)

45. HARDISTY, R.M., PINNINGER, J.L.: Congenital afibrinogenaemia: further observations on the blood coagulation mechanism.
Brit.J.Haemat. 2, 139 (1956)
46. HARTERT, H.: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren.
Klin.Wschr. 26, 577 (1948)
47. HARTERT, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie.
Dtsch.Arch.klin.Med. 199, 284 u. 402 (1952)
48. HARTMANN, F., LANGER, H.: Untersuchungen über den Prothrombin- und Ac-Globulingehalt des Blutes bei Leberschäden.
Dtsch.Arch.klin.Med. 197, 438 (1950)
49. HEENE, D.L.: Gerinnungsanalytische Untersuchungen zum Verhalten des fibrinstabilisierenden Faktors bei Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems. Ein Beitrag zur Diagnostik und Genese des erworbenen Mangels an fibrinstabilisierendem Faktor. Habilitationsschrift, Giessen 1969
50. HEIMBURGER, N.: Theorie der generellen Plasminogenaktivierung durch Streptokinase.
In: Thrombolytische Therapie. F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart 1967
51. HEKMA, E.: Über das Fibrin und seine Beziehung zu einigen Fragen der Biologie und Kolloidchemie. Mit besonderer Berücksichtigung des Blutgerinnungsproblems.
Biochem. Ztschr. 65, 311 (1914)
52. HENSTELL, H.H., FEINSTEIN, M.: New theory of interference in clotting mechanism by abnormal plasma proteins.
Science 123, 1118 (1956)
53. HENSTELL, H.H., FEINSTEIN, M.: Interference of abnormal plasma proteins with the clotting mechanism.
Amer.J.Med. 22, 381 (1957)

54. HENSTELL, H.H., KLIGERMAN, M.: A new theory of interference with the clotting mechanism: the complexing of euglobulin with factor V, factor VII and Prothrombin.
Ann.intern.Med. 49, 371 (1958)
55. HENSTELL, H.H., KLIGERMAN, M.: The influence of abnormal plasma proteins with the clotting mechanism.
Clin.Res. 6, 77 (1958)
56. HÖRDER, M.H., HUTH, K., HEEHE, D.L., LEINWEBER, B., LASCH, H.G.:
Verbrauchskoagulopathie bei Lebercirrhose?
Vhdlg. Dtsch.Ges.Innere Med. 74, 150 (1968)
57. IKKALA, E., NEVANLINNA, H.: Congenital deficiency of fibrin stabilizing factor.
Thromb.Diathes.haemorrh. 7, 567 (1962)
58. JOSSO, F., PROU-WARTELLE, D., ALAGILLE, J., SOULIER, P.:
Le déficit congénital en Facteur Stabilisant de la Fibrine (Facteur XIII). Etude de deux cas.
Nouv.Rév.franc.Hémat. 4, 267 (1964)
59. JÜRGENS, J.: Über das Verhalten antithrombischer Substanzen bei Erkrankungen der Leber.
Dtsch.Arch.klin.Med. 200, 67 (1952)
60. JÜRGENS, J.: Über die Ursache der Blutungsneigung bei der Macroglobulinämie Waldenström.
Vhdlg.Dtsch.Ges. Innere Med. 62, 553 (1956)
61. JUNG, E., DUCKERT, F.: Wirkung von Plasmin (Fibrinolysin) auf die Gerinnungsfaktoren.
Schweiz.Med.Wschr. 90, 1239 (1960)
62. KALBFLEISCH, J.M., BIRD, R.M.: Cryofibrinogenemia.
New Engl. J.Med. 263, 881 (1960)
63. KIESSELBACH, T.H., WAGNER, R.H.: Fibrin-Stabilizing-Factor, a thrombin-labile platelet protein.
Amer.J.Physiol. 211, 1472 (1966)

64. KIESSELBACH, T.H., WAGNER, R.H.: Platelet and plasma factor XIII (Fibrin-Stabilizing-Factor).
Thrombos. Diathes. Haemorrh. Suppl. 26, 155 (1967)
65. KÖRTING, A.: Über Aktivitätsveränderungen des
fibrinstabilisierenden Faktors (FSF) beim Sanarelli-
Shwartzman-Phänomen des Kaninchens. Studien über die
Anwendbarkeit von Hemmkörpern zur Verminderung der
Gerinnselstabilität in vivo.
Dissertation, Giessen 1969
66. LAKE, K., LORAND, L.: On the solubility of fibrin-clots.
Science 108, 208 (1940)
67. LAKE, K., CHANDRASEKHAR, N.: Sialic acid in fibrinogen
and vulcanisation of the fibrin clot.
Nature 197, 1267 (1963)
68. LAKE, K., GLADNER, J.A.: Chemistry and physiology of
fibrinogen fibrin transition.
Physiol. Rev. 44, 127 (1964)
69. LASCH, H.G., ROKA, L.: Zur Prothrombinbildung in der
Leber.
Ztschr. physiol. Chem. 294, 30 (1953)
70. LASCH, H.G., ROKA, L.: Über den Bildungsmechanismus der
Gerinnungsfaktoren Prothrombin und F.VII.
Klin. Wschr. 460 (1954)
71. LASCH, H.G., HARTERT, H., SCHIMPF, K., SESSNER, H.H.: Über
hepatogene Blutungen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 203, 52 (1956)
72. LASCH, H.G., RODRIGUEZ-ERDMANN, F., SCHIMPF, K.:
Antithrombin III und Anti-Blut-Thrombokinase bei
experimenteller Verbrauchskoagulopathie.
Klin. Wschr. 39, 645 (1961)
73. LASCH, H.G., KRECKE, H.J., RODRIGUEZ-ERDMANN, F.,
SESSNER, H.H., SCHÜTTERLE, G.: Verbrauchskoagulopathien
(Pathogenese und Therapie).
Fol. haemat. 6, 325 (1962)

74. LASCH, H.H., HUTH, K., HEENE, D.L.:
Zur Pathophysiologie der Blutgerinnung
Therap. Berichte Bayer 2, 88 (1966)
75. LASCH, H.G., HEENE, D.L., HUTH, K., SANDRITTER, W.:
Pathophysiology, clinical manifestations and
therapy of consumption-coagulopathy ("Verbrauchs-
koagulopathie").
Amer. J. Cardiol. 20, 381 (1967)
76. LECHLER, E., HIRSCHMANN, W.D., GROSS, R.:
Führt die Asparaginasebehandlung zu einer
Verbrauchskoagulopathie ?
75. Kongr. Dtsch. Ges. Innere Med., Wiesbaden
1969 (im Druck)
77. LEE, L.: Reticuloendothelial clearance of
circulating fibrin in the pathogenesis of the
generalized Schwartzmann reaction.
J. exp. Med. 115, 1065 (1962)
78. LEE, L. PROSE, H.P., COHEN, H.M.:
The role of the reticuloendothelial system in
diffuse, low grade intravascular coagulation.
In: Diffuse intravascular clotting. K.M. Brinkhous
F.K. Schattauer Verlag (Stuttgart) 1966, S. 97
79. LEWIS, J.H., HOWE, A.C., FERGUSON, J.H.:
Thrombin formation
II. Effects of lysin (fibrinolysin, plasmin) on
the prothrombin, Ac-globulin and tissue thrombo-
plastin.
J. clin. Invest. 28 , 1507 (1949)
80. LEWIS, J.H., SZETO, I.L.F., ELLIS, L.D., BAYER, W.L.:
An acquired inhibitor to coagulation factor XIII.
Johns Hopkins Med. J. 120, 401 (1967)
81. LOEWY, A.G., EDSALL, J.T.,: Studies on the
formation of ureainsoluble fibrin.
J. biol. Chem. 211, 829 (1954)
82. LOEWY, A.G. DUNATHAN, K., KRIEL, R., WOLFINGER, H.L. jr.:
Fibrinase: I. Purification of substrate and enzyme.
J. biol. Chem. 236 , 2625 (1961)

83. LOEWY, A.G., DAHLBERG, A., DUNATHAN, K., KRIEL, R.,
WOLFINGER, H.L. jr.:
Fibrinase: II. Some physical properties.
J. biol. Chem. 236, 2634 (1961)
84. LOEWY, A.G., GALLANT, J.A., GARDNER, B.: Fibrinase:
III. Some enzymatic properties.
J. biol. Chem. 236, 2644 (1961)
85. LOEWY, A.G., GALLANT, J.A., DUNATHAN, K.: Fibrinase:
IV. Effect on fibrin solubility.
J. biol. Chem. 236, 2648 (1961)
86. LOEWY, A.G., DAHLBERG, J.E., DORWART, W.V., WEBER, M.J.,
EISELE, J.:
A transamidase mechanism for insoluble fibrin
formation.
Biochem. biophys. Res. Commun. 15, 117 (1964)
87. LOEWY, A.G.: Wirkungsmechanismus des Faktor XIII.
In: Fibrinstabilisierender Faktor. E. Deutsch. F. K.
Schattauer Verlag (Stuttgart) 1968, S. 1
88. LORAND, L., DICKMANN, R.C.: Assay method for the
fibrin stabilizing factor.
Proc. Soc. exptl. Biol. Med. 89, 45 (1955)
89. LORAND, L., JACOBSON, A.: Studies on the formation
of the polymerisation of fibrin. The role of the
globulin: fibrin stabilizing factor.
J. biol. Chem. 230, 421 (1958)
90. LORAND, L., KONISHI, K., JAKOBSON, A.: Transpeptidation
mechanism in blood clotting.
Nature 194, 1148 (1962)
91. LORAND, L.: Properties and significance of the fibrin
stabilizing factor (FSF)
Thrombos. Diathes. haemorrh. 7, Suppl. 1, 238 (1962)
92. LORAND, L., JACOBSON, A.: Specific inhibitors and the
chemistry of fibrin polymerisation.
Biochemistry 3, 1939 (1964)

93. LORAND, L., KONISHI, K.: Activation of the fibrin stabilizing factor of plasma by thrombin.
Arch. Biochem. Biophys. 105, 58 (1964)
94. LORAND, L., JAKOBSON, A., BRUNER-LORAND, J.: A pathological inhibitor of fibrin cross-linking.
J. clin. Invest. 47, 268 (1968)
95. LOSOWSKY, M. S., HALL, R.: Estimation of plasma fibrin stabilizing factor in families showing congenital deficiencies.
Clin. Science 30, 171 (1966)
96. LÜSCHER, E., LABHART, A.: Blutgerinnungsstörung durch Beta-Gamma-Globuline.
Schweiz. Med. Wschr. 26, 598 (1949)
97. LÜSCHER, E., LABHART, A., UEHLINGER, E.: Blutgerinnungsstörung durch körpereigene Antikoagulantien bei Hyperglobulinämie.
Helv. med. Acta 16, 283 (1949)
98. LÜSCHER, E.: Ein fibrinstabilisierender Faktor aus Thrombocyten.
Schweiz. med. Wschr. 87, 1220 (1957)
99. MAGNUS-LEVY, A.: Multiple Myelome. VII. Euglobulinämie. Zur Klinik und Pathologie. Amyloidosis.
Ztschr. klin. Med. 126, 62 (1933)
100. MANDELLI, F.: Sindrome emorragica da difetto del fattore stabilizzante fibrinico di Laki e Lorand.
Med. clin. sper. 13, 175 (1963)
101. MARSHALL, F. N., MASSAD, E. N.: Interference with fibrin stabilisation by polymyxin B sulfate.
Proc. Soc. exptl. Biol. Med. 125 420 (1967)
102. MARTINI, G. A.: Erkrankungen der Leber und der Gallenwege.
In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Gross-Jahn. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1966, S. 613
103. MASURE, R.: Trouble congénital de l'hémostase associée à un déficit en facteur stabilisant de la fibrine (FSF.).
Hémostase 2, 119 (1963)
104. MILSTONE, H.: A factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis.
J. Immunol. 42, 109 (1941)

105. MORSE, B.S., NUSSBAUM, M.: Effect of mercury on fibrin stabilizing factor (FSF) and clot lysis.
Clin. Res. 11, 197 (1963)
106. MOSESSON, M.W., FINLAYSON, J.S.: Biochemical and chromatographic studies of certain activities associated with fibrinogen preparations.
J. clin. Invest. 42, 747 (1963)
107. MOSESSON, M.W., FINLAYSON, J.S.: Subfractions of human fibrinogen. Preparation and analysis.
J. Lab. clin. Med. 62, 663 (1963)
108. MOSESSON, M.W., COLMAN, R.W., SHERRY, S.: Chronic intravascular coagulation syndrome. (Report of a case with special studies of an associated plasma cryoprecipitate (Cryofibrinogen)).
New. Engl. J. Med. 278, 815 (1968)
109. NUSSBAUM, M., MORSE, B.S.: Decreased fibrin stabilisation in liver disease.
Proc. IX. Congr. Internat. Soc. Hemat., Mexico City, 1962.
International Medical Book Corp., New York, London, 1963.
110. NUSSBAUM, M., MORSE, B.S.: Plasma fibrin stabilizing factor activity in various diseases.
Blood 23, 669 (1964)
111. OETTGEN, H.F., SCHULTEN, H.K.: Hemmung maligner Neoplasien des Menschen durch L-Asparaginase.
Klin. Wschr. 47, 65 (1969)
112. RATNOFF, O.D., MENZIE, C.: A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma.
J. lab. Clin. Med. 37, 316 (1951)
113. RATNOFF, O.D.: Delayed blood coagulation in multiple myeloma.
J. clin. Invest. 32, 596 (1953)
114. RATNOFF, O.D.: An accelerating property of plasma for the coagulation of fibrinogen by thrombin.
J. clin. Invest. 33, 1175 (1954)

115. ROBBINS, K.C.: A study on the conversion of fibrinogen to fibrin.
Amer.J.Physiol. 142, 581 (1944)
116. RNEBERG, J.W.: Ein Fall von medullärer Pseudoleukämie.
Dtsch.Arch.klin.Med. 33, 629 (1883)
117. SAPIRA, J.D., DOMM, B.M.: Cryofibrinogenemia and cirrhosis of the liver.
Tex.Rep.Biol.Med. 25, 156 (1967)
118. SCHMIDT, A.: Über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung.
Arch.Anat.Physiol. (Reichert-Dubois-Reymond's) 545/675, 1861
119. SCHMIDT, A.: Weiteres über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung.
Arch.Anat.Physiol. (Reichert-Dubois-Reymond's) 428, 1862
120. SCHMIDT, A.: Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung.
Pflüger's Arch.ges.Physiol. 6, 413 (1872)
121. SCHMIDT, A.: Bemerkungen zu OLOF Hammersten's Abhandlung:
Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung.
Pflüger's Arch.ges.Physiol. 13, 146 (1876)
122. SCHMIDT, C.G., GALLMEIER, W.M.: Zur Enzymtherapie bei Leukämien.
Dtsch.Med.Wschr. 93, 2299 (1968)
123. SCHULTZE, H.E., SCHWICK, G.: Die klinische Bedeutung der differenzierteren Bestimmung von Prothrombin und Akzeleratoren der Blutgerinnung.
Medizinische 1354, (1953)
124. SEEGER, W.H.: Use and regulation of the blood clotting mechanism.
In: Blood clotting enzymology. Academic Press, New York/London 1967, 1

125. SHERRY, S.: Fibrinolysis.
Ann.Rev.Med. 19, 247 (1968)
126. SHMERLING, D.H., JUNG, E., DUCKERT, F.: Eine neue
Koagulopathie, infolge Mangels an Fibrin-
stabilisierendem Faktor.
Helv.päd.acta 15, 471 (1960)
127. SHULMAN, N.R., COWAN, D.H., LIBRE, E.P., WATKINS, S.P.,
MARDER, V.J.:
The physiologic base for therapy of classic
hemophilia
(F.VIII deficiency) and related disorders.
Ann.Intern.Med. 67, 856 (1967)
128. SIGG, P.E., DUCKERT, F.: Ein neuer Test zur Bestimmung
des Fibrinstabilisierenden Faktors.
Schweiz.med.Wschr. 93, 1455 (1963)
129. SIGG, P.E.: The moniodacetate (MIA) tolerance-test,
a new quantitative method for the fibrin stabilizing
factor (factor XIII) assay.
Thrombos.Diathes.haemorrh. 15, 238 (1966)
130. SPAET, T.H., HOROWITZ, H.J., ZUCKER-FRANKLIN, D.,
CINTRON, J., BIEZENSKI, J.J.
Reticuloendothelial clearance of blood
thromboplastin by rats.
Blood 17, 196 (1961)
131. SPIES, H.F.: Einfluß der durch Streptokinase
induzierten Fibrinolyse auf den Faktor XIII (in vitro).
Dissertation, Giessen 1969
132. STIER, H.W., GALMEIER, W.M., SCHMIDT, C.G.: Über
Störungen des Blutgerinnungssystems im Verlaufe
der Enzymtherapie maligner Tumoren und Hämoblastosen.
Dtsch.Med.Wschr. 94, 253 (1969)
133. STRÖDER, J.: Über den Gehalt des Plasmas an fibrin-
stabilisierendem Faktor (FSF) in den verschiedenen
Lebensabschnitten.
Klin.Wschr. 42, 649 (1964)

134. TSENRENIS, H.: Study of a case of congenital deficiency of factor XIII (FSF)
Thrombos. Diathes. haemorrh. 14, 325 (1963)
135. TYLER, H. M., LAKI, K.: Purification and properties of a fibrin cross-linking transamidase from rabbit liver.
Biochemistry 6, 3259 (1967)
136. UEHLINGER, E.: Über eine Blutgerinnungsstörung bei Dysproteinämie.
Beitrag zur Kenntnis der körpereigenen Anti-koagulantia.
Helv. med. acta 16, 508 (1949)
137. WALDENSTRÖM, J.: Myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia - new syndrome?
Acta Med. Scand. 117, 216 (1944)
138. WALDENSTRÖM, J.: Die Macroglobulinämie
Erg. inn. Med. 2, 586 (1958)
139. WALLS, W. D., LOSOWSKY, M. S.: Plasma fibrin stabilizing factor (FSF) activity in normal subjects and patients with chronic liver disease.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 21, 134 (1969)
140. WEICKER, B., BREDDIN, K., RÖTTGER, K.: Zur Problematik des Plasmocytoms.
Dtsch. Med. Schr. 655 (1956)

Ich danke Herrn Prof. Dr.med. H.G. L A S C H
für die Themenstellung.

Herrn Priv.Doiz.Dr.med.D.L. H E E N E möchte
ich dafür danken, daß er mir einen Arbeits-
platz in seinem Labor zur Verfügung gestellt
hat,mich in das Gebiet der Gerinnung einge-
führt und mir wichtige Anregungen zur Durch-
führung und Abfassung der vorgelegten Unter-
suchungen gegeben hat.

Lebenslauf

Am 25.4.1944 wurde ich als zweiter Sohn des Kurt Münch und seiner Ehefrau Erna, geborene Müller, in Gießen geboren.

1950 erfolgte meine Einschulung in einer Volksschule in Gießen. Ab 1954 besuchte ich das Herdergymnasium in Gießen. Im Sommer 1959 wechselte ich in die Oranien-schule, Gymnasium für Jungen, in Wiesbaden über, wo ich im März 1963 das Abitur bestand.

Zum Sommersemester 1963 wurde ich an der Justus-Liebig-Universität in Gießen für das Fach Humanmedizin immatrikuliert. Dort legte ich im Frühjahr 1964 die naturwissenschaftliche und im Herbst 1965 die ärztliche Vorprüfung ab. An der gleichen Universität bestand ich im Wintersemester 1968/1969 die ärztliche Prüfung. Danach war ich bis April 1970 als Medizinalassistent tätig. Seit Juli 1970 arbeite ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Evangelischen Schwesternhauses in Gießen.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/ Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641-77449